

Применение Ингибиторов Натрий-Глюкозного Котранспортера 2 Типа При Хронической Сердечной Недостаточности И Хронической Болезни Почек

Хасанова М. А.¹, Назарова Н. О.²

Аннотация: Развитие хронической болезни почек (ХБП) является фактором риска не только формирования сердечно-сосудистых заболеваний, но и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Статья представляет собой литературный обзор по проблеме применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) у больных с ХБП и ХСН. Обсуждены результаты крупных рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность иНГЛТ-2. Представлены данные о благоприятном влиянии иНГЛТ-2 на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и доказательства способности дапаглифлозина и эмпаглифлозина улучшать прогноз пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка без СД. Рассмотрены подтверждения и механизмы нефропротективного действия иНГЛТ-2 у пациентов с СД и ХСН.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

Последние годы особенно пристальное внимание медицинского сообщества направлено на препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2, или глифлозины). Интерес этот обусловлен не только тем, что практически все основные представители этой группы препаратов для лечения сахарного диабета (СД) – дапаглифлозин [1], эмпаглифлозин [2], канаглифлозин [3] – связаны с уменьшением частоты сердечно-сосудистых исходов, но и тем, что иНГЛТ-2 показали свою клиническую эффективность в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Эпидемиология и патогенетические
взаимосвязи СД и ХСН

Со второй половины XXв во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности СД и ХСН, что позволяет говорить о пандемическом характере этих заболеваний. По данным регистра СД [4]. Известно, что СД способствует развитию ХСН. По данным Фрамингемского исследования, среди лиц 45-74 лет при наличии СД риск ХСН увеличивается в 2 раза для мужчин и в 5 раз для женщин, причем вероятность развития ХСН у пациентов с СД остается повышенной даже при исключении из анализа лиц с ревматической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с учетом влияния таких факторов, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), масса тела и содержание холестерина в крови [5]. Выполненный Nichols GA, et al. [6] ретроспективный анализ результатов наблюдения за двумя когортами пациентов с наличием и отсутствием СД, исходно не имевших ХСН, показал, что в течение 6 лет частота выявления ХСН составила 30,9 случаев на 1 тыс. человеко-лет у больных СД и 12,4 случая на 1 тыс. человеко-лет у пациентов без СД. Распространенность ХСН среди больных СД, составляя в среднем 12%, увеличивается с возрастом, а также по мере повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [7]

¹ Ташкентская медицинская академия

² Ташкентская медицинская академия



Механизмы действия НГЛТ2-ингибиторов в свете рено- и кардиопротекции

В норме у здорового человека в почках ежедневно фильтруется ~180 г глюкозы, при этом наблюдается практически полная ее реабсорбция (~99,9%). В проксимальном канальце в начальном его отделе, где концентрируется большая часть НГЛТ2, реабсорбируется до 97% глюкозы, оставшаяся часть реабсорбируется в конечной части проксимального канальца с помощью транспортеров НГЛТ1 [10]. В случае развития СД существенно усиливается клубочковая фильтрация глюкозы, однако это сопровождается и повышением ее реабсорбции до 600 г/сут. [11]. Помимо глюкозурического эффекта НГЛТ2-ингибиторов они обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом, который проявляется увеличением объема мочи примерно на 300 мл/сут. в течение первых 2-3 дней и возвращением к исходному уровню диуреза в течение нескольких недель в связи с восстановлением натрий-водного баланса. Диурез при применении НГЛТ2-ингибиторов усиливается как при эугликемии, так и в большей степени при гипергликемии, а также сохраняется повышенным при ХБП 3-4 стадий, ХСН и острой сердечной недостаточности (СН) [12]. Снижение объема плазмы при терапии НГЛТ2-ингибиторами происходит примерно на 7% (5-12%) к третьему месяцу лечения [13]. В норме НГЛТ2 отвечает за реабсорбцию ~5% натрия в канальцевой моче, тогда как при СД объем реабсорбции возрастает до 15%, что объясняется повышением экспрессии НГЛТ2 и НГЛТ1 в эпителии проксимальных канальцев [14]. Таким образом, блокада НГЛТ2 сопровождается натрийурезом. Более того, НГЛТ2-ингибиторы способны также влиять на натрий-водородный обменник изоформа 3 (NHE3) в проксимальных канальцах, также снижая реабсорбцию натрия [15].

Влияние НГЛТ2-ингибиторов на NHE3 может объясняться тесными функциональными и органическими взаимосвязями НГЛТ2 и NHE3 [16]. В экспериментальных моделях было показано, что применение НГЛТ-ингибитора флоризина заметно повышает выделение натрия и HCO₃⁻ с мочой. Эти данные согласуются с данными стационарной микроперфузии проксимального канальца *in vivo*, при которой добавление флоризина в люминальную жидкость резко снижает активность NHE3 даже в отсутствие глюкозы. Это свидетельствует о том, что эффект ингибирования НГЛТ не может быть просто опосредован осмотическим мочегонным механизмом, индуцированным люминальной глюкозой. Более того, с помощью иммунофлуоресцентных экспериментов было показано, что НГЛТ2, но не НГЛТ1, экспрессируются вместе с NHE3 на апикальной мембране эпителия проксимального канальца [16]. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о существовании в проксимальном канальце почки мультимерного белкового комплекса, включающего 2 транспортеракаркасных белка PDZK1 и MAP17 [17-19]. Показано, что белок MAP17 непосредственно взаимодействует с НГЛТ2, что необходимо для реализации транспортной функции НГЛТ2. Белок MAP17, в свою очередь, взаимодействует с PDZK1, который непосредственно взаимодействует с NHE3 [18]. Одним из эффектов НГЛТ2-ингибиторов является способность снижать артериальное давление (АД). Систолическое АД у больных с СД 2 типа и АГ снижается в среднем на 3-5 мм рт.ст., диастолическое — на 1-2 мм рт.ст. [20]. Причем данный эффект сохраняется в полном объеме у больных, несмотря на снижение почечной функции [21]

иНГКТ-2 в лечении пациентов

с СД 2 типа и высоким риском

сердечно-сосудистых осложнений

Благоприятное влияние иНГКТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) впервые было продемонстрировано в исследовании EMPA-REG OUTCOME [23]. Большинство из 7020 участников исследования имели заболевания атеросклеротического генеза: ~50% пациентов ранее перенесли ИМ, у 75%



была ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, у 10% больных наблюдались признаки ХСН. Примерно у четверти включенных в исследование пациентов отмечалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) до 30-60 мл/мин/1,73 м². Пациенты в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии получали 10 или 25 мг эмпаглифлозина в день или плацебо. Частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) при лечении эмпаглифлозином по сравнению с плацебо уменьшалась на 14% (относительный риск (RR) 0,86 при 95% ДИ 0,74-0,99; $p=0,038$). Применение эмпаглифлозина в дополнение к стандартному лечению СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38% (RR 0,62 при 95% ДИ 0,49-0,77; $p<0,001$), общей смертности на 32% (RR 0,68 при 95% ДИ 0,57-0,82; $p<0,001$) и госпитализаций из-за ХСН на 35% (RR 0,65 при 95% ДИ 0,50-0,85; $p<0,002$). Уменьшение суммарного ССР достигалось преимущественно за счет снижения смертности от ССЗ (3,7% в группе эмпаглифлозина и 5,9% в группе плацебо; RR 0,62 при 95% ДИ 0,49-0,77; $p<0,0001$), тогда как риск развития нефатальных ИМ и нефатальных инсультов существенно не менялся. Лечение эмпаглифлозином приводило к сокращению частоты госпитализаций или смерти из-за СН (2,8% vs 4,5% в группе плацебо; RR 0,61 при 95% ДИ 0,47-0,79; $p<0,001$) и сопровождалось уменьшением потребности в госпитализациях по любым причинам (36,8 vs 39,6%; RR 0,89 при 95% ДИ 0,82-0,96; $p=0,003$). При суб-анализе результатов исследования в группе пациентов, получавших эмпаглифлозин [24], было отмечено снижение суммарного риска госпитализаций из-за ХСН или сердечно-сосудистых смертей (5,7% vs 8,5% в группе плацебо; RR 0,66 при 95% ДИ 0,55-0,79; $p<0,001$) и обеих составляющих этой композитной конечной точки. Госпитализации, связанные с ХСН, при лечении эмпаглифлозином случались существенно реже, чем в группе плацебо (2,7% и 4,1%, соответственно; RR 0,65 при 95% ДИ 0,50-0,85; $p<0,001$), а среди пациентов с исходной рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² госпитализаций было меньше на 40%. Преимущества эмпаглифлозина проявлялись на очень ранних этапах лечения, при умеренном гипогликемическом эффекте, во всех подгруппах, в т.ч. у больных с наличием и отсутствием исходной ХСН (RR 0,75 при 95% ДИ 0,48-1,19 и RR 0,59 при 95% ДИ 0,43-0,82), что позволило расценить эмпаглифлозин как кардиопротективное средство для пациентов с СД 2 типа и установленными ССЗ. Лечение дапаглифлозином в исследовании DECLARE-TIMI 58 [25, 26] также сопровождалось снижением совокупного риска смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций, связанных с ХСН (4,7% vs 5,8% в группе плацебо; RR 0,83 при 95% ДИ 0,73-0,95; $p=0,005$). Эти результаты достигались преимущественно за счет значимого снижения риска госпитализаций из-за ХСН (2,5% в группе дапаглифлозина и 3,3% в группе плацебо; RR 0,73 при 95% ДИ 0,61-0,80; $p<0,005$). Существенного уменьшения частоты событий первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт), а также смертности от сердечно-сосудистых причин при лечении дапаглифлозином продемонстрировано не было. Применение дапаглифлозина оказывало сопоставимое влияние на частоту смертей от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций из-за ХСН у пациентов с симптомами СН при включении в исследование (RR 0,79 при 95% ДИ 0,63-0,99) и без таковых (RR 0,84 при 95% ДИ 0,72-0,99). Максимальное снижение риска связанных с ХСН госпитализаций наблюдалось у пациентов с исходной ФВ ЛЖ <45%. Только в этой подгруппе пациентов, которая составляла всего 4% популяции исследования, лечение дапаглифлозином сопровождалось также снижением общей и сердечно-сосудистой смертности.

Результаты исследований с применением эмпаглифлозина

при ХСН и ХБП

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивали эффекты эмпаглифлозина,

применяемого 1 раз/сут. в дозе 10 мг или 25 мг, по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события у взрослых с СД 2 типа, высоким сердечно-сосудистым риском и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м² [28]. Было показано, что у пациентов с



СД 2 типа и сопутствующими ССЗ применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН [29]. Также наблюдалось раннее и устойчивое относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% независимо от исходной функции почек. У больных с СД 2 типа и ССЗ лечение эмпаглифлозином привело к быстрому снижению на 59% относительного риска развития или прогрессирования нефропатии, на 44% относительного риска удвоения креатинина сыворотки,

а также на 55% риска инициации заместительной почечной терапии по сравнению с плацебо [30]. При этом частота нежелательных явлений, связанных с острым повреждением почек, была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо.

Следует отметить, что позитивный эффект эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и случаи госпитализации по причине ХСН сохранялся независимо от наличия таких ССЗ, как СН [29], фибрилляции предсердий [31] (Böhm M, et al., 2020), заболевания почек [30], а также проводимой сахароснижающей терапии [29].

Эмпаглифлозин продолжает изучаться в программе клинических исследований EMPOWER, которая включает пациентов с СН, ХБП, инфарктом миокарда. Так, одними из первых были получены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPEROR-Reduced, в котором изучался эффект эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) по сравнению с плацебо. В исследование было включено 3730 больных среднего возраста 67 лет, 24% из них были женского пола, 75% с ХСН II, 24% — III и <1% — IV функционального класса по классификации NYHA.

У половины пациентов в анамнезе был СД 2 типа, 73% имели ФВ левого желудочка 30% или менее, 79% — уровень N-терминального пропептида натрийуретического гормона не менее 1000 пг/мл, 48% — расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², и почти 20% больных получали сакубитрил/валсартан [32]. Важно отметить, что исследователи заранее запланировали включение тяжелых пациентов с фракцией левого желудочка <30%, либо госпитализированных по причине декомпенсации СН в течение предыдущих 12 мес. или имеющих высокие уровни N-терминального пропептида натрийуретического гормона, а также рСКФ >20 мл/мин/1,73 м².

Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по причине ХСН) встречалась реже на 25% в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо, а первичные или повторные госпитализации по причине ХСН — на 30% реже [43]. Следует заметить, что позитивный эффект эмпаглифлозина в отношении первичной конечной точки наблюдался вне зависимости от наличия или отсутствия СД, исходной почечной функции, базисного приема антагонистов минералокортикоидных

рецепторов или ингибитора ангиотензинового рецептора — неприлизина.

Одной из вторичных конечных точек была динамика снижения рСКФ на протяжении исследования. Различие в величине снижения рСКФ в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо составляло 1,73 мл/мин в год (p<0,001) в пользу НГЛТ2-ингибитора. Терапия эмпаглифлозином у больных с ХСН снижала риск развития комбинированной конечной почечной точки на 50% (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения рСКФ >40% от исходной) — RR 0,50 (95% доверительный интервал 0,32-0,77).

Заключение

Безусловно, успехи в применении ингибиторов SGLT2 и обнаружение многих изначально не предполагавшихся эффектов данной терапии вызывают большой интерес и являются предпосылкой к проведению дальнейших клинических исследований. Важными особенностями этих препаратов представляются их безопасность и возможность использования в разных



клинических ситуациях. У пациентов с СН со сниженной ФВ эмпаглифлозин также показал эффективность по снижению риска госпитализации по причине СН и сердечно-сосудистой смерти, а также замедления снижения функции почек по сравнению с плацебо. Таким образом, иНГКТ-2 входят в число лекарственных соединений, улучшающих прогноз как при СД, так и при ХСН. Важным свойством иНГКТ-2 является способность предотвращать прогрессирование ХБП у пациентов с СД. Отчетливым нефропротективным действием у пациентов с ХСН обладает эмпаглифлозин. Результаты выполненных исследований дают основание полагать, что более активное применение иНГКТ-2 в повседневной клинической практике позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных с СД и ХСН и ХБП.

Литература/References

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57B. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
4. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее время? *Тер. архив*. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
5. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27:1879-84. doi:10.2337/diacare.27.8.1879.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-40. doi:10.1093/eurheartj/ehn156.
7. He J, Ogden IG, Barrano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):996- 1002. doi:10.1001/archinte.161.7.996.
8. Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4349. doi:10.15829/1560-4071-2021-4349
9. Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4534. doi:10.15829/1560-4071-2021-4534
10. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(2):190-8. doi:10.1097/MNH.0000000000000584.
11. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-25. doi:10.1007/s00125-016-4157-3.
12. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension*. 2020;75(4):894-901. doi:10.1161/hypertensionaha.119.11684.
13. Heerspink LHJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.



14. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J. Membr. Biol.* 2001;182(2):105-12. doi:10.1007/s00232-001-0036-y.
15. Silva Dos Santos D, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, Girardi ACC. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;318(2):328-36. doi:10.1152/ajpcell.00275.2019.
16. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/ H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2014;506(25):2028-39. doi:10.1681/ASN.2013060588.
17. Coady MJ, El Tarazi A, Santer R, et al. MAP17 Is a Necessary Activator of Renal Na⁺/ Glucose Cotransporter SGLT2. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):85-93. doi:10.1681/ASN.2015111282.
18. Pribanic S, Gisler SM, Bacic D, et al. Interactions of MAP17 with the NaPi-IIa/PDZK1 protein complex in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(4):F784-91. doi:10.1152/ajprenal.00109.2003.
19. Thomson R, Wang T, Thomson B, et al. Role of PDZK1 in membrane expression of renal brush border ion exchangers. *Proceedings of the Nat Acad of Sci of the USA.* 2005;102(37):13331-6. doi:10.1073/pnas.0506578102.
20. McGurnaghan SJ, Brierley L, Caparrotta TM, et al. The effect of dapagliflozin on glycaemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study. *Diabetologia.* 2019;62(4):621-32. doi:10.1007/s00125-018-4806-9.
21. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):005686. doi:10.1161/JAHA.117.005686.
22. Nishanov, A. K., Juraev, G. P., Khasanova, M. A., Zaripov, F. M., & Saparov, S. X. (2022, May). Algorithm for the Classification of Coronary Heart Disease Based on the Use of Symptom Complexes in the Cardiovascular Environment. In *International Conference on High-Performance Computing Systems and Technologies in Scientific Research, Automation of Control and Production* (pp. 147-167). Cham: Springer International Publishing.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
24. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. on behalf of the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
26. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
27. Nishanov, A. K., Juraev, G. P., Maksudova, M. K., & Khasanova, M. A. APPLICATION AND ANALYSIS OF PRELIMINARY PROCESSING OF MEDICAL IMAGES FOR SOLUTION OF PRACTICAL PROBLEMS.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.



29. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
30. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137:119-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.
31. Nishanov, A. X., Juraev, G. P., Hasanova, M. A., Saparov, S. X., & Zaripov, F. M. (2022). Comparative Analysis of an Algorithm Based on Random Selection in the Classification of Medical Emblems. *Telematique*, 6911-6924.
32. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
33. Nishanov, A. H., Djuraev, G. P., Khasanova, M. A., Saparov, S. X., & Zaripov, F. M. (2023, January). Algorithm of diagnostics of medical datas based on symptom complexes. In 2nd International Conference on Computer Applications for Management and Sustainable Development of Production and Industry (CMSD-II-2022) (Vol. 12564, pp. 189-201). SPIE.
34. Qizi, N. N. O., Atakhanovich, J. A., Fahriddinova, A. N., & Xayotjonovna, M. D. (2020). Lupus Nephritis In Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 2(10), 145-150.
35. Khaydarov, R. M., Zhabbarov, O. O., Umarova, Z. F., Nazarova, N. O., Kodirova, S. A., & Khodzhanova, S. I. (2024). EVALUATION OF RENAL AND CARDIAC HEMODYNAMICS IN LUPUS NEPHRITIS PATIENTS. *Академические исследования в современной науке*, 3(19), 189-191.

